

PCT

世界知的所有権機関  
国際事務局

## 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類6 A61K 31/135, 9/02, 9/06, 9/08, 9/107, 9/12		A1	(11) 国際公開番号 WO97/24112
			(43) 国際公開日 1997年7月10日(10.07.97)
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP96/03757</p> <p>(22) 国際出願日 1996年12月24日(24.12.96)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平7/342503 1995年12月28日(28.12.95) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 吉富製薬株式会社 (YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.)[JP/JP] 〒541 大阪府大阪市中央区平野町2丁目6番9号 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者: および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 藤居恒雄(FUJII, Tsuneo)[JP/JP] 〒871 福岡県築上郡吉富町大字小祝955番地 吉富製薬株式会社 製剤技術センター内 Fukuoka, (JP)</p> <p>三品 正(MISHINA, Tadashi)[JP/JP] 今吉朋憲(IMAYOSHI, Tomonori)[JP/JP] 〒871 福岡県築上郡吉富町大字小祝955番地 吉富製薬株式会社 開発研究所内 Fukuoka, (JP)</p> <p>手島浩慈(TESHIMA, Koji)[JP/JP] 〒358 埼玉県入間市小谷田3丁目7番25号 吉富製薬株式会社 創薬第一研究所内 Saitama, (JP)</p>		<p>(74) 代理人 弁理士 青山 葵, 外(AOYAMA, Tamotsu et al.) 〒540 大阪府大阪市中央区城見1丁目3番7号 IMPビル 青山特許事務所 Osaka, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO特許 (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 歐州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書 請求の範囲の補正の期限前であり、補正書受領の際に再公開される。</p>	

(54) Title: EXTERNAL PREPARATION

(54) 発明の名称 外用剤

(57) Abstract  
An external preparation for topical administration which aims at inhibiting rejection reactions at organ or bone marrow transplantation or treating autoimmune diseases or allergic diseases and contains as the active ingredient 2-amino-2-(2-(4-octylphenyl)ethyl)propane-1,3-diol or pharmaceutically acceptable acid-addition salts thereof.

(57) 要約

本発明は、臓器または骨髄移植時の拒絶反応を抑制するため、あるいは自己免疫疾患、アレルギー性疾患を治療するための局所的な製剤として、2-アミノ-2-(2-(4-オクチルフェニル)エチル)プロパン-1,3-ジオールまたはその製薬上許容しうる酸付加塩を有効成分とする外用剤を提供する。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AL	アルバニア	EE	エストニア	LR	リベリア	RU	ロシア連邦
AM	アルメニア	ES	スペイン	LS	レント	SDE	スードン
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SEG	スウェーデン
AU	オーストラリア	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SIK	シンガポール
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SNK	スロヴェニア
BB	バルバドス	GB	イギリス	MC	モナコ	SZL	スロ伐キア共和国
BE	ベルギー	GE	グルジア	MD	モルドバ	SNF	セネガル
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MG	マダガスカル	TDR	スウェーデン
BG	ブルガリア	GN	ギニア	MK	マケドニア旧ユーゴスラ	TG	チャード
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	VI	ヴィア共和国	TJ	トーゴ
BR	ブラジル	HU	ハンガリー	ML	マリ	TM	トルクメニスタン
BY	ベラルーシ	IE	アイルランド	MN	モンゴル	TR	トルコ
CA	カナダ	IS	イスランド	MR	モーリタニア	TT	トリニダード・トバゴ
CF	中央アフリカ共和国	IT	イタリー	MW	マラウイ	UAG	ウクライナ
CG	コンゴー	JP	日本	MX	メキシコ	UGA	ウガンダ
CH	スイス	KE	ケニア	NE	ニジエール	USS	米国
CI	コート・ジボアール	KG	キルギスタン	NL	オランダ	UZ	ウズベキスタン共和国
CM	カメルーン	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NO	ノルウェー	VN	ヴィエトナム
CN	中国	KR	大韓民国	NL	オランダ	YU	ユーゴスラビア
CZ	チェコ共和国	KZ	カザフスタン	P	ポーランド		
DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン	PT	ポルトガル		
DK	デンマーク	LK	スリランカ	RO	ルーマニア		

## 明細書

### 外用剤

#### 技術分野

本発明は外用剤に関する。さらに詳しくは、2-アミノ-2-(2-(4-オクチルフェニル)エチル)プロパン-1,3-ジオールまたはその製薬上許容しうる酸付加塩を有効成分とする外用剤に関する。

#### 背景技術

国際公開WO 94/08943号公報には、免疫抑制剤として有用な2-アミノプロパン-1,3-ジオール化合物が開示されている。このうち2-アミノ-2-(2-(4-オクチルフェニル)エチル)プロパン-1,3-ジオール・塩酸塩(以下、化合物(I)と称することもある)は臓器移植、自己免疫疾患を適応症とし、現在経口剤として研究開発中である。免疫抑制剤の適応症である臓器または骨髄移植時の拒絶反応を抑制するため、あるいは自己免疫疾患、アレルギー性疾患を治療するためには経口投与のみならず、患部へ局所的に適用することも一般に行われており、化合物(I)についても経口剤に加えて、経皮的、経眼的、経肺・気管支的、経鼻的または経直腸的に投与可能な製剤の開発が望まれている。

#### 発明の開示

本発明者らは、かかる観点から、化合物(I)の経皮的、経眼的、経肺・気管支的、経鼻的または経直腸的に投与可能な製剤を得るべく、鋭意研究した結果、その製剤化に成功し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は2-アミノ-2-(2-(4-オクチルフェニル)エチル)プロパン-1,3-ジオールまたはその製薬上許容しうる酸付加塩(以下、本発明化合物と称することもある)を有効成分とする外用剤に関する。

本発明化合物は、国際公開WO 94/08943号公報に記載の方法に準じて製造することができる。

本発明化合物の製薬上許容しうる塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩等の無機酸との塩、または酢酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、リンゴ酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩等の有機酸との塩があげられ、好ましくは塩酸塩である。また、本発明化合物は水和物、溶媒和物等も包含される。

本発明化合物に適用可能な外用剤としては、軟膏剤、バスタ剤、リニメント剤、ローション剤、硬膏剤（プラスター剤）、パップ剤、点眼剤、眼軟膏剤、坐剤、湿布剤、吸入剤、噴霧剤、エアゾール剤、塗布剤、点鼻液、クリーム剤、テープ剤、パッチ剤等があげられる。

本発明の外用剤は、有機または無機の担体または賦形剤と混合した状態で本発明化合物を含有する。たとえば、固体、半固体または液体状の製剤の形状で使用できる。

本発明化合物は、たとえば外用剤の組成物を得るために通常使用される非毒性の医薬的に許容しうる担体と調合することができる。

使用できる担体は、水、グルコース、ラクトース、アラビアゴム、ゼラチン、マンニトール、澱粉ペースト、三ケイ酸マグネシウム、タルク、コーンスターーチ、ケラチン、コロイドシリカ、馬鈴薯澱粉、尿素および他の固体、半固体または液体状の組成物を形成するのに適した担体であり、その他に、補助剤、安定剤、増粘剤、着色剤および香料も加えることができる。

本発明の外用剤における有効成分の本発明化合物は、病気の過程または状態に応じて所望の効果を与えるのに十分な量で配合される。免疫異常に起因する後述のような症状および疾患を治療する場合には、本発明化合物

を一般的な医薬的に許容しうる非毒性の担体、補助剤および賦形剤を含む投与単位組成物の形態で、局所投与、吸入スプレーまたは直腸投与によって投与することができる。可逆性閉塞性気道疾患の治療では、本発明化合物を、特に粉末または溶液の形態で、吸入によって肺に投与するのが好ましい。

担体と組み合わせることのできる本発明化合物の含有量は、治療される宿主と特定投与形態とに応じて変えることができる。ただし、特定患者の特定用量は、年齢、体重、全般的健康状態、性別、食事、投与時間、投与方法、排泄率、薬剤の組み合わせおよび治療中の特定疾患の程度を含む種々の因子に応じて決定する。

以下、本発明化合物を含有する外用剤について具体的に説明する。

本発明化合物を軟膏剤として用いる場合、本発明化合物は軟膏剤中0.01から10w/w%含有するように用いられる。

使用できる軟膏基剤としては、油脂性基剤（サラシミツロウ、カルナウバロウ等の天然ロウ、固型パラフィン、マイクロクリスタリンワックス等の石油ロウ、流動パラフィン、白色ワセリン、黄色ワセリン等の炭化水素類、プラスチベース、ゼレン50W、シリコーン、植物油、豚脂、牛脂、単軟膏、単鉛軟膏等）、乳剤性基剤（親水軟膏、バニシングクリーム等の水中油型（O/W型）基剤；親水ワセリン、精製ラノリン、アクアホール、オイセリン、ネオセリン、吸水軟膏、加水ラノリン、コールドクリーム、親水プラチスベース等の油中水型（W/O型）基剤）、水溶性基剤（マクロゴール軟膏、ソルベース等）、懸濁性基剤（無脂肪性軟膏、ゲルベース、ローション等のヒドロゲル基剤；F A P G基剤（ステアリルアルコール、セチルアルコール等の脂肪アルコールの微粒子をプロピレングリコール中に懸濁させたもの）等のリオゲル基剤）を使用することができる。なお、

これらの軟膏基剤は1種または2種以上を適宜組み合わせて用いることができる。

さらに、本発明化合物を軟膏剤として使用する場合、溶解・吸収促進剤に溶解したのち上記軟膏基剤に配合することもできる。

使用できる溶解・吸収促進剤としては、本発明化合物を少なくとも0.01w/w%以上の濃度に溶解しうるもので、かつ軟膏剤として製剤化された場合に本発明化合物の皮膚からの吸収を促進しうるものを意味し、低級アルカンジオール類（エチレングリコール、プロピレングリコール、ブチレングリコール等）、炭酸低級アルキレン類（炭酸プロピレン、炭酸エチレン等）、アルカンジカルボン酸エステル類（ジメチルアジペート、ジエチルアジペート、ジイソプロピルアジペート、ジエチルピメレート、ジエチルセバケート、ジプロピルセバケート等）、高級アルカン酸グリセリンエステル類（モノラウリン、ジラウリン、トリラウリン等）、高級アルケン酸グリセリンエステル類（モノオレイン、ジオレイン、トリオレイン等）、高級アルカン酸アルキルエステル類（イソプロピルミリステート、エチルミリステート等）、高級不飽和アルコール類（ゲラニオール、オレイルアルコール類）およびアザシクロアルカン類（1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オン等）等があげられる。これらの溶解・吸収促進剤は、1種または2種以上の混合物として用いることができ、少なくとも本発明化合物を溶解するのに十分な量が用いられる。この量は一般的に本発明化合物の1重量当たり、2重量部から200重量部である。上限は、軟膏の所望の物性を阻害しないように制限される。

本発明化合物を含有する軟膏剤は、前記の軟膏基剤に加えて、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、モノステアリン酸グリセリン、セスキオレイン酸ソルビタン、ラウロマクロゴール等の乳化剤；ポリエチレングリコール、

ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム等の懸濁化剤；フェノール類やキノン類等の抗酸化剤；パラオキシ安息香酸エステル類等の保存剤；グリセリン、D-ソルビトール、プロピレングリコール等の保湿剤；香料；着色剤；防腐剤；高級アルケン酸（たとえば、オレイン酸等）などの他の添加剤や、さらに、他の皮膚疾患に有効な薬剤を配合してもよい。

本発明による軟膏剤を製造するには、通常、本発明化合物を含有する溶液を、軟膏基剤に配合し、公知の手段を用いて製剤化される。この際、1種以上の上記補助剤、添加剤等を軟膏基剤に同時に加えてもよい。また、本発明化合物を溶解・吸収促進剤に溶解し、得られる溶液と軟膏基剤とを混和し、得られる混合物を加熱攪拌し、ついで冷却することにより、軟膏剤を製造することもできる。

本発明化合物を含有する軟膏剤は、皮膚の患部に1日1ないし数回、例えば1～4回塗布して使用することができる。

本発明化合物を含有するバスタ剤またはリニメント剤は、上記した軟膏剤と同様の基剤、調製法により製造することができる。

本発明化合物を含有するローション剤とは、有効成分化合物が液体媒体に微細均等に分散または場合により一部溶解した製剤で、適宜乳化剤が配合される。

本発明化合物をローション剤として使用する場合、その含量がローション剤中、0.01から10w/w%になるように用いられる。

本発明化合物を含有するローション剤に用いられる液体媒体とは、水、低級アルコール、グリコール類、グリセリンまたはこれらの混合物等を意味する。このうち低級アルコールとしては、有効成分化合物を分解することなく、かつ皮膚に刺激を与えることのない全ての低級アルコールを使用

することができ、例えば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、プロパノール、ブタノールがあげられる。グリコール類としては、エチレングリコール、プロピレングリコール、ブチレングリコールまたはこれらのモノ低級エーテル類があげられる。これらの液状媒体中、水、低級アルコールまたはそれらの混合物を使用すると有効成分の皮膚側への吸収性が向上するため、特に好ましい。これら液状媒体の使用量としては、本発明化合物の1重量部当たり5重量部～1000重量部が適切である。

本発明化合物を含有するローション剤には、溶解・吸収促進剤を使用してもよく、そのような溶解・吸収促進剤は有効成分化合物を少なくとも0.01w/w%以上の濃度に溶解しうるもので、かつローション剤として製剤化された際に有効成分化合物の皮膚からの吸収を促進しうるものを意味し、アルカンジカルボン酸エステル類（ジメチルアジペート、ジエチルアジペート、ジイソプロピルアジペート、ジエチルピメレート、ジエチルセバケート、ジプロピルセバケート等）および高級アルカン酸アルキルエステル類（イソプロピルミリステート、エチルミリステート等）等があげられる。これらの溶解・吸収促進剤は1種もしくは2種以上の混合物で使用してもよく、その使用量は、本発明化合物の1重量部当たり5重量部から5000重量部が適切である。また、溶解・吸収促進剤のローション剤中の含有量としては、1から30w/w%が望ましい。

本発明化合物を含有するローション剤に用いられる乳化剤としては、一般的に不溶性医薬品を水性の液中に微細均等に分散させるために用いられ、かつ人体に無害である乳化剤を使用することができ、医薬的に使用可能な天然乳化剤や合成乳化剤を使用することが好ましい。

天然乳化剤としては、動物または植物を起源とする種々の乳化剤を使用することができ、たとえば卵黄レシチン、大豆レシチンまたはこれらの水

添物、フォスファチジルコリン、スフィンゴミエリン、アラビアゴム、ゼラチン等があげられる。また、合成乳化剤としては、カチオン性、アニオン性、非イオン性等の界面活性剤を使用することができ、たとえば、長期保存性の観点からヒマシ油系の界面活性剤、特にHCO（ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油）系が好ましく、HCO-60、HCO-50、HCO-40等があげられる。前記以外にはポリソルベート80等のポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル誘導体、グリセリンモノカブリレート等のグリセリン脂肪酸エステル誘導体、ポリオキシエチレン40モノステアレート等のポリエチレン脂肪酸エステル誘導体、中鎖脂肪酸モノ（またはジ）グリセリド類（カブリル酸ジグリセリド、カブリル酸モノグリセリド、カプロン酸ジグリセリド等の炭素数6から12の脂肪酸モノ（またはジ）グリセリド類等）、ポリオキシエチル化オレイン酸グリセリド等のポリオキシエチル化グリセリド等が使用できる。

また、前記乳化剤は第1次乳化剤として用いられるものであり、必要に応じて補助乳化剤を用いることもできる。補助乳化剤としては、一般に補助乳化剤として用いられ、かつ人体に無害であるものを使用することができ、たとえば、コレステロール、カンテン、水酸化マグネシウム、メチセルロース、ペクチン等があげられる。

これらの第1次乳化剤および補助乳化剤は、それぞれ1種もしくは2種以上の混合物で使用することができる。

本発明のローション剤中における乳化剤の添加量は、本発明化合物ならびに配合される他の添加剤等を乳化することができる量であればよいが、通常、本発明化合物の1重量当たり0.1重量部から10重量部が適切である。

本発明のローション剤には、また粘稠化剤を含有させて粘度を上昇させ

たものも含まれる。使用することのできる粘稠化剤としては、一般的に液体に粘性を付与するために当該分野で使用され、かつ人体に無害であるものを使用することができ、たとえば、カルボキシポリメチレンがあげられる。粘稠化剤は、粘性の高いローション剤が望まれる場合に使用することができる。粘稠化剤を使用する場合、ローション剤中における粘稠化剤の含有量は、使用するローション剤の所望の粘性に応じて適宜選択されるが、0.01から5w/v%が適切である。

本発明のローション剤は、さらに有効成分化合物を水溶液中で安定にし、うる安定剤を含有していてもよい。また、さらに必要に応じて、香料、着色料、防腐剤、高級アルケン酸(オレイン酸等)等のローション剤に使用し、うる他の添加物や、他の皮膚疾患に有効な薬剤が含まれていてもよい。

本発明化合物を含有するローション剤の製造法は、当該分野の公知の手段を用いて行われる。

本発明化合物を含有するローション剤は、皮膚の患部に1日1～数回、例えば1～4回塗布して使用することができる。また、該ローション剤が低粘性の場合、噴射式の容器に入れて皮膚の患部に直接噴射させて適用することもできる。

本発明化合物を点眼剤あるいは点鼻剤として用いる場合、使用できる溶媒としては滅菌精製水、特に注射用蒸留水があげられる。有効成分化合物の濃度は、通常0.01から2.0w/v%を標準とし、使用目的に応じて適宜増減することができる。

本発明化合物を含有する点眼剤あるいは点鼻剤には、さらに緩衝剤、等張化剤、溶解補助剤、保存剤、粘稠剤、キレート剤、pH調整剤、芳香剤等の各種の添加剤を適宜添加してもよい。

緩衝剤としては、たとえばリン酸塩緩衝剤(リン酸二水素ナトリウム-

リン酸水素二ナトリウム、リン酸二水素カリウム—水酸化カリウム）、ホウ酸緩衝剤（ホウ酸—ホウ砂）、クエン酸塩緩衝剤（クエン酸ナトリウム—水酸化ナトリウム）、酒石酸塩緩衝剤（酒石酸—酒石酸ナトリウム）、酢酸塩緩衝剤（酢酸—酢酸ナトリウム）、炭酸塩緩衝剤（炭酸ナトリウム—クエン酸塩、炭酸ナトリウム—ホウ酸）、アミノ酸（グルタミン酸ナトリウム、イブシロンアミノカプロン酸）等があげられる。

等張化剤としては、ソルビトール、グルコース、マンニトール等の糖類、グリセリン、プロピレングリコール等の多価アルコール類、塩化ナトリウム、ホウ砂等の塩類、ホウ酸等があげられる。

溶解補助剤としては、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート（ポリソルベート80）、ポリオキシエチレンモノステアレート、ポリエチレングリコール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等の非イオン性界面活性剤等があげられる。

保存剤としては、たとえば塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、塩化セチルピリジニウム等の第4級アンモニウム塩、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸ブチル等のパラオキシ安息香酸エステル類、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、ソルビン酸およびそれらの塩、チメロサール、クロロブタノール、デヒドロ酢酸ナトリウム、メチルパラベン、プロピルパラベン等があげられる。

粘稠剤としては、たとえばポリビニルピロリドン、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースおよびそれらの塩等があげられる。

キレート剤としては、エデト酸ナトリウム、クエン酸等があげられる。

pH調整剤としては、塩酸、クエン酸、リン酸、酢酸、酒石酸、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウムおよび炭酸水素ナトリウム等があげられる。

芳香剤としては、1-メントール、ボルネオール、カンフル (d 1-カンフル等)、ユーカリ油等があげられる。

本発明化合物を点眼剤として用いる場合、pHは通常約4.0から8.5に、また点鼻剤として用いる場合、pHは通常約4.0から8.5に調整する。

本発明化合物を含有する点眼剤あるいは点鼻剤の製造法は、各剤の種類によって異なるが、各剤自体の公知の手段を採用することができる。

本発明化合物を点眼剤として使用する場合、有効成分の点眼量は眼炎症を有効に消炎させるのに十分な量であればよく、症状、炎症の種類等によって適宜増減させることができるが、一般に1回5.0から1000  $\mu\text{g}$ 程度である。投与回数は1日1～数回、例えば1～4回の範囲で適宜選択することができる。

本発明化合物を含有するエアゾール剤とは、有効成分化合物の溶液、懸濁液等を同一容器または別の容器に充填した液化ガスまたは圧縮ガスの圧力によって用時噴出して用いる製剤を意味する。そのエアゾール剤は、本発明化合物を精製水等に溶解し、必要に応じて前記したものと同じ溶解・吸収促進剤を加えて溶解（または懸濁）させ、さらに必要に応じて前記したpH調整剤、防腐剤等の添加剤を加えた後、バルブを付け密封し、噴射剤を圧入して製することができます。使用することのできる噴射剤としては、ジメチルエーテル、液化天然ガス、炭酸ガス、窒素ガス、代替フロン等通常使用される噴射剤があげられる。

また、該エアゾール剤には、1-メントール、カンフル、サリチル酸メ

チル等を添加して清涼感をもたせることもできる。

本発明化合物を含有する吸入剤、噴霧剤は、上記したエアゾール剤と同様の調製法により製造することができ、吸入剤の場合は吸入器（ネブライザー、インヘラー）を、噴霧剤の場合は噴霧器を使用して用いられる。

本発明化合物を坐剤として使用する場合、本発明化合物を、一般に用いられている坐剤用基剤を用いて常法により調製され、その有効成分化合物の含有量は、その薬効を発現する量であればよく、患者の年齢や症状等により適宜選択されるが、通常0.1から60mgの範囲が好ましい。

本発明の坐剤に用いられる基剤としては、通常用いられる基剤が使用でき、動植物性油脂類、たとえばオリーブ油、トウモロコシ油、ヒマシ油、綿実油、小麦胚芽油、カカオ油、牛脂、豚脂、羊毛脂、タートル脂、スクワラン、硬化油等が、鉱物性油脂、たとえばワセリン、白色ワセリン、固体パラフィン、流動パラフィン、脱水ラノリン、シリコン油等が、ロウ類、たとえばホホバ油、カルナウバロウ、ミツロウ、ラノリン等が、部分合成もしくは全合成グリセリン脂肪酸エステル、たとえばラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸等の直鎖飽和脂肪酸、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸等の直鎖不飽和脂肪酸等の、中級もしくは高級脂肪酸のモノ、ジ、もしくはトリグリセライドがあげられる。これらの市販品の例としては、ウイテップゾール（ダイナミットノーベル社製：これは炭素数12から18の飽和脂肪酸モノ・ジ・トリ・グリセライドの混合物である。詳細には、ウイテップゾールHシリーズ、たとえば、ウイテップゾールH5、H12、H15、H19、H32、H35、H37、H39、H42、H175、H185等）、ウイテップゾールWシリーズ（たとえば、ウイテップゾールW25、W31、W35、W45等）、ウイテップゾールEシリーズ（たとえば、ウイテップゾールE75、E76、E79、

E 85等)、ウイテップゾールSシリーズ(たとえば、ウイテップゾールS52、S55、S58等)があげられる)、ファーマゾール(日本油脂社製)、イソカカオ(花王社製)、SB(鐘淵化学社製および太陽油脂社製:これは炭素数12から18の飽和脂肪酸のモノ・ジ・トリ・グリセライドの混合物である。詳細には、SB-H、SB-E、SB-AM等があげられる)、ノバタ(ヘンケル社製)、サボイヤー(ガットフォーズ社製:これは炭素数10から18の飽和脂肪酸のモノ・ジ・トリ・グリセライドの混合物である。詳細には、サボイヤーNA、サボイヤーOS、サボイヤーAS、サボイヤーBS、サボイヤーBM、サボイヤーDM等があげられる)、マサエスタリナム(ダイナミットノーベル社製:これは炭素数10から18の飽和脂肪酸のモノ・ジ・トリ・グリセライドの混合物である。詳細には、マサエスタリナムA、AB、B、BB、BC、BCF、C、D、E、BDおよびマサエスタリナム299等があげられる)、ミグリオール810およびミグリオール812(ダイナミットノーベル社製:これは炭素数8から12の飽和脂肪酸のトリグリセライドの混合物である。詳細には、前述の部分合成もしくは全合成グリセリン脂肪酸エステルの配合に際しては、必要に応じてこれらを1種またはそれ以上配合して用いる)等があげられる。その他の合成品としては、ポリエチレングリコール、ポリオキシエチレンアルコール類があげられる。これら基剤の配合量は製剤全量の25から99.9重量%である。

また、本発明化合物を含有する坐剤には、必要に応じて、保存剤、安定化剤、界面活性剤、芳香剤、着色剤、pH調整剤、精製水等を加えてもよい。

本発明化合物を含有する坐剤で用いられる剤型としては、常温で固体、体温で溶融する肛門坐剤、液状の基剤に溶解もしくは分散させた軟膏状あ

るいは浣腸液状のもの、たとえば直腸投与ソフトカプセル、直腸投与注入器等を用いる剤型が用いられる。

本発明の外用剤は、従来経口製剤で行われていた各種適応症（臓器または骨髄移植における免疫抑制、各種自己免疫疾患、各種アレルギー疾患等）の予防または治療に用いることができる。すなわち、本発明化合物は免疫抑制活性、抗菌活性等のような薬理学的活性を有するため、器官または組織の移植（たとえば、心臓、腎臓、肝臓、肺、骨髄、角膜、脾臓、小腸、四肢、筋肉、神経、脂肪髄、十二指腸、皮膚、胰島細胞等の移植、異種移植を含む）に対する抵抗または拒絶反応、骨髄移植による移植片対宿主病（GvHD）、自己免疫疾患、たとえば、慢性関節リウマチ、全身性紅斑性狼瘡、ネフローゼ症候群狼瘡、橋本甲状腺炎、多発性硬化症、重症筋無力症、I型糖尿病、II型成人発症型糖尿病、ブドウ膜炎、ネフローゼ症候群、ステロイド依存性およびステロイド抵抗性ネフローゼ、手掌足底膿疱症、アレルギー性骨髄炎、糸球体腎炎等、ならびに病原微生物による感染症の治療および予防に有用である。また、有効成分化合物は炎症性、増殖性および超増殖性皮膚疾患、ならびに免疫媒介疾患の皮膚における発症、たとえば乾癬、乾癬様関節炎、アトピー性湿疹（アトピー性皮膚炎）、接触性皮膚炎、さらには湿疹皮膚炎、脂漏性皮膚炎、偏平苔癬、天疱瘡、水泡性類天疱瘡、表皮水泡症、じんま疹、脈管浮腫、脈管炎、紅斑、皮膚好酸球増加症、ざ瘡、円形脱毛症、好酸球性筋膜炎および粥状硬化症の治療にも有用である。本発明化合物はより特定的には脱毛を予防し、毛芽を形成し、および/または毛髪を発生させ、かつ成長させることによって、女性型もしくは男性型脱毛症または老年性脱毛症の治療のような毛髪の回復を行うのに有用である。本発明化合物は呼吸器疾患、たとえばサルコイドーシス、肺纖維症、特発性間質性肺炎ならびに可逆的閉塞性気道疾患、た

とえば気管支喘息、小児喘息、アレルギー性喘息、内因性喘息、外因性喘息および塵埃性喘息、特に慢性もしくは難治性喘息（たとえば遅発性喘息および気道過敏）、気管支炎等を含む喘息のような症状の治療にも有用である。本発明化合物は虚血に関連した肝障害の治療にも有用である。本発明化合物はさらに、特定の眼疾患、たとえば結膜炎、角結膜炎、角膜炎、春季カタル、ベーチェット病に関連したブドウ膜炎、角膜炎、ヘルペス性角膜炎、円錐角膜、角膜上皮変性症、角膜白斑、眼天疱瘡、モーレン潰瘍、強膜炎、グレイブス眼病、重症眼内炎症等にも有効である。本発明化合物はまた、粘膜もしくは血管の炎症（たとえば、ロイコトリエンB<sub>4</sub>、媒介疾患、胃潰瘍、虚血性疾患および血栓病に起因する血管損傷、虚血性腸疾患、炎症性腸疾患（たとえば、クローン病および潰瘍性大腸炎、壊死性大腸炎）、熱性熱傷に関連した腸損傷の予防または治療にも有用である。本発明化合物は間質性腎炎、グッドパスチャー症候群、溶血性尿毒性症候群および糖尿病性ネフロバシーのような腎疾患；多発性筋炎、ギランバレー症候群、メニエール病および神経根症から選択される神経病；甲状腺亢進症およびバセドウ氏病のような内分泌疾患；純赤血球無形成症、無形成貧血、再生不良性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、自己免疫性溶血性貧血、顆粒球減少症および赤血球生成欠如のような血液の病気；骨粗鬆症のような骨の病気；サルコイドーシス、肺纖維症および特発性間質性肺炎のような呼吸器疾患；皮膚筋炎、尋常性白斑、尋常性魚鱗癖、光アレルギー性敏感症および皮膚T細胞リンパ腫のような皮膚病；動脈硬化、大動脈炎、結節性多発動脈炎および心筋症のような循環器疾患；強皮症、ベグネル肉芽腫およびシェーゲレン症候群のような膠原病；脂肪症；好酸性筋膜炎；歯周疾患；ネフローゼ症候群；溶血性尿毒性症候群；ならびに筋ジストロフィーの治療または予防でも有用である。本発明化合物は腸の炎症／アレルギー、

たとえば C o e l i a c 病、直腸炎、好酸球性胃腸炎、肥満細胞症、クローン病および潰瘍性大腸炎；ならびに食品に関連したアレルギー性疾患であって、胃腸管には直接関係のない症状を示すもの、たとえば偏頭痛、鼻炎および湿疹にも適している。本発明化合物は、肝臓再生活性および／または肝細胞の肥大および過形成を促進する活性を有する。したがって、本発明化合物は免疫原性疾患（たとえば、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変および硬化性胆管炎を含む慢性自己免疫性肝疾患）、部分的肝臓切除、急性肝臓壊死（たとえば、毒素、ウィルス性肝炎、ショックまたは酸素欠乏による壊死）、B型ウィルス性肝炎、非A型／非B型肝炎および肝硬変のような肝疾患の治療および予防に有用である。本発明化合物はまた、抗菌剤としても使用でき、したがって病原微生物等による病気の治療に使用することができる。さらに、本発明化合物は悪性関節リウマチ、アミロイドーシス、劇症肝炎、シャイ・ドレーガー症候群、膿疱性乾癬、ベーチェット病、全身性エリテマトーデス、内分泌性眼障害、進行性全身性硬化症、混合性結合組織病、大動脈炎症候群、W e g e n e r 肉芽腫、活動性慢性肝炎、E v a n s 症候群、花粉症、特発性副甲状腺機能低下症、アジソン病（自己免疫性副腎炎）、自己免疫性睾丸炎、自己免疫性卵巢炎、寒冷凝集素症、発作性寒冷血色素尿症、悪性貧血、成人性T細胞白血病、自己免疫性萎縮性胃炎、ルボイド肝炎、尿細管間質性腎炎、膜性腎炎、筋萎縮性側索硬化症、リウマチ熱、心筋梗塞後症候群、交感性眼炎の予防または治療に使用することができる。

本発明化合物は、場合によっては他の免疫抑制剤、ステロイド剤（ブレドニゾロン、メチルブレドニゾロン、デキサメサゾン、ヒドロコルチゾン等）または非ステロイド性酸性抗炎症薬等と一緒に使用することができる。他の免疫抑制剤として特に好ましいものは、アザチオプリン、b r e q u

inalナトリウム、デオキシスパーガリン、ミヅリビン、ミコフェノール酸2-モルホリノエチルエステル、シクロスボリン、ラバマイシン、タクロリムス水和物から選択される。

#### 発明を実施するための最良の形態

以下、処方例により本発明の外用剤をさらに具体的に説明する。

##### 処方例1

2-アミノ-2-(2-(4-オクチルフェニル)エチル)プロパン-1,3ジオール・塩酸塩(以下、化合物(I)という)1gを親水ワセリン19gに60℃で加温溶解し、攪拌冷却して化合物(I)の5%軟膏を調製する。

##### 処方例2

化合物(I)1gをプラスチベース(ゲル炭化水素)19gと共に乳鉢中で約30分間十分に混合し、化合物(I)の5%軟膏を調製する。

##### 処方例3

72.47gのウイテップゾールH15を40℃で溶融し、化合物(I)30mgを加えて攪拌し、分散させる。均一に混合したものを1個725mgとなるようにコンテナに充填し、725mg中、化合物(I)0.3mgを含有する坐剤を得る。

##### 処方例4

滅菌精製水70mlにポリビニルアルコール0.2gを加え、攪拌しながら70℃に加温して溶解する。この液に0.1gのポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60を混和し、均一に分散した後、この混合液を室温まで冷却する。この液に化合物(I)0.2g、リン酸水素二ナトリウム0.5g、リン酸二水素ナトリウム0.1g、塩化ナトリウム0.8gおよび塩化ベンゼトニウム(0.007g)を溶解し、この液に滅菌精製水を加え

て全量を 100 ml とし、化合物 (I) の点眼剤を得る。

**処方例 5**

滅菌精製水 70 ml に化合物 (I) 0.4 g、クエン酸ナトリウム 0.2 g、0.1 g のポリソルベート 80、グリセリン 2.6 g および塩化ベンゼトニウム 0.007 g を溶解後、この液に滅菌精製水を加えて全量を 100 ml とし、化合物 (I) の点鼻剤を得る。

**処方例 6**

化合物 (I) 100 mg にイソプロピルミリストート 1 ml およびエタノール 4 ml を室温下で添加して溶解させることにより、化合物 (I) の 2% 含有ローション剤を得る。

**産業上の利用可能性**

本発明化合物を含有する外用剤は、免疫抑制剤の適応症である臓器または骨髄移植時の拒絶反応を抑制するため、あるいは自己免疫疾患、アレルギー性疾患を治療するための局所的な製剤として有用である。

請求の範囲

1. 2-アミノ-2-(2-(4-オクチルフェニル)エチル)プロパン-1,3-ジオールまたはその製薬上許容しうる酸付加塩を有効成分とする外用剤。
2. 軟膏剤、バスタ剤、リニメント剤、ローション剤、硬膏剤、パップ剤、点眼剤、眼軟膏剤、坐剤、湿布剤、吸入剤、噴霧剤、エアゾール剤、塗布剤、点鼻液、クリーム剤、テープ剤およびパッチ剤から選ばれる1つの剤形からなる請求の範囲第1項に記載の外用剤。
3. 有効成分化合物を0.01~10w/w%含有する軟膏剤である請求の範囲第1項に記載の外用剤。
4. 溶解・吸収促進剤をさらに配合した請求の範囲第3項に記載の外用剤。
5. 有効成分化合物を0.01~10w/w%含有するローション剤である請求の範囲第1項に記載の外用剤。
6. 溶解・吸収促進剤をさらに配合した請求の範囲第5項に記載の外用剤。
7. 有効成分化合物を0.01~2.0w/v%含有する点眼剤または点鼻剤である請求の範囲第1項に記載の外用剤。
8. エアゾール剤、吸入剤または噴霧剤の剤形である請求の範囲第1項に記載の外用剤。
9. 有効成分化合物を単位用量当たり0.1~60mg含有する坐剤である請求の範囲第1項に記載の外用剤。

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP96/03757

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> Int. Cl <sup>6</sup> A61K31/135, A61K9/02, A61K9/06, A61K9/08, A61K9/107, A61K9/12		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int. Cl <sup>6</sup> A61K31/135, A61K9/02, A61K9/06, A61K9/08, A61K9/107, A61K9/12		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) <b>CAS ONLINE</b>		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO, 94/08943, A1 (Yoshitomi Pharmaceutical Industries, Ltd.), April 28, 1994 (28. 04. 94), Whole document & EP, 627406, A1 & US, 5604229, A & JP, 6-509845, A	1 - 9
Y	FUJITA, Tetsuro "Simple compounds, 2-alkyl-2-amino-1,3-propanediols have potent immunosuppressive activity." Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 1995, Vol. 5, No. 8, p. 847-852, especially, Abstract, Table 1 & 2	1 - 9
Y	EP, 550006, A2 (Lifegroup S.p.A.), July 7, 1993 (07. 07. 93), Pages 14 to 16 & US, 55062224, A & JP, 5-345722, A	1 - 9
Y	EP, 550008, A2 (Lifegroup S.p.A.), July 7, 1993 (07. 07. 93), Pages 15 to 17 & JP, 5-339153, A	1 - 9
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search April 15, 1997 (15. 04. 97)		Date of mailing of the international search report April 30, 1997 (30. 04. 97)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.		Authorized officer Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/03757

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP, 501579, A1 (Merck Frosst Canadian Inc.), September 2, 1992 (02. 09. 92), Pages 7 to 8 & JP, 5-140143, A	1 - 9
Y	JP, 2-167287, A (Sand AG.), June 27, 1990 (27. 06. 90), Page 8 & EP, 356399, A1 & US, 5011844, A	1 - 9
Y	WO, 95/22343, A1 (Shiseido Co., Ltd.), August 24, 1995 (24. 08. 95), Whole document & EP, 694308, A1 & JP, 7-278007, A	1 - 9
Y	WO, 93/00106, A1 (LTT Institute Co., Ltd.), January 7, 1993 (07. 01. 93), Whole document & EP, 547229, A1 & US, 5504068, A & JP, 5-310591, A	1 - 9
Y	JP, 7-188046, A (LTT Institute Co., Ltd.), July 25, 1995 (25. 07. 95), Full descriptions (Family: none)	1 - 9
Y	JP, 6-256182, A (LTT Institute Co., Ltd.), September 13, 1994 (13. 09. 94), Full descriptions (Family: none)	1 - 9

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl<sup>6</sup> A61K31/135, A61K9/02, A61K9/06, A61K9/08, A61K9/107, A61K9/12

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl<sup>6</sup> A61K31/135, A61K9/02, A61K9/06, A61K9/08, A61K9/107, A61K9/12

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO, 94/08943, A1 (YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.) 28. 04. 94, whole document, & EP, 627406, A1 & US, 5604229, A & JP, 6-509845, A	1-9
Y	FUJITA, Tetsuro. 'Simple compounds, 2-alkyl-2-amino-1,3-propanediols have potent immunosuppressive activity.' Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 1995, Vol. 5, No. 8, p847-852, especially, Abstract, Table. 1 & 2	1-9
Y	EP, 550006, A2 (LIFEGROUP S.p.a) 07. 07. 93, page 14 to 16, & US, 55062224, A & JP, 5-345722, A	1-9
Y	EP, 550008, A2 (LIFEGROUP S.p.a) 07. 07. 93, page 15 to 17, & JP, 5-339153, A	1-9

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
- 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

15. 04. 97

国際調査報告の発送日

30.04.97

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

瀬下 浩一

4C 9455

印

電話番号 03-3581-1101 内線 3453

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP96/03757

C(続き) 関連すると認められる文献		関連する 請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
Y	EP, 501579, A1 (MERCK FROSST CANADIAN INC.) 02. 09. 92, page 7 to 8, & JP, 5-140143, A	1-9
Y	JP, 2-167287, A (サンド・アクチエングゼルシャフト) 27. 6月. 1 990 (27. 06. 90) 第8頁 & EP, 356399, A1 & US, 5011844, A	1-9
Y	WO, 95/22343, A1 (SHISEIDO COMPANY, LTD.) 24. 08. 95, whole document, & EP, 694308, A1 & JP7-278007, A	1-9
Y	WO, 93/00106, A1 (LTI INSTITUTE CO., LTD.) 07. 01. 93 whole document, & EP, 547229, A1 & US, 5504068, A & JP, 5-310591, A	1-9
Y	JP, 7-188046, A (株式会社エルティーティー研究所) 25. 7月. 19 95 (25. 07. 95)、公報全文、(ファミリーなし)	1-9
Y	JP, 6-256182, A (株式会社エルティーティー研究所) 13. 9月. 19 94 (13. 09. 94)、公報全文、(ファミリーなし)	1-9